

O-13 ヒト小細胞肺癌株においてSN38はMAPKを介してBCRPを誘導する

篠田 千恵・丸山 宗治・藤下 隆・三輪 敏郎
小田 寛文・河岸由紀男・山田 徹・松井 祥子
小林 正

富山大学 医学部

【背景と目的】肺癌化学療法における薬剤耐性機序の一つにMRP1やBCRPを含むABCトランスポーターの高発現が考えられている。その発現誘導の機序を解明することで、抗ガン剤治療の薬剤耐性を防ぐ可能性について検討した。【方法・結果・考察】ヒト小細胞肺癌株のGLC4においてCPT-11の活性体であるSN38はBCRPを誘導し、同時にJNK, ERKを活性化した。これまでに我々はdoxorubicinによるMRP1の発現誘導にはJNK活性化が重要であることを報告している(Shinoda, C., et al. Int. J. Cancer, in press)が、BCRPはMRP1と類似したpromoter構造を持つことからその発現誘導にもJNKが関与している可能性があると考えられた。JNK阻害剤であるSP600125の併用によりJNK経路を阻害したところSN38によるBCRPの発現誘導は抑制された。このことから、SN38によるBCRPの誘導にもJNK活性化が重要と考えられた。さらに、BCRPの誘導が薬剤耐性に影響を及ぼすかについて検討した。SN38によりBCRPが誘導された細胞株と、無処置のもの、JNK阻害剤とSN38を併用したものの3群で薬剤感受性を比較した。【結論】小細胞肺癌において抗ガン剤によるBCRPの誘導、および薬剤耐性化にJNK活性化が重要である。将来、化学療法で、JNK阻害剤を併用することは薬剤耐性を防ぐのに役立つ可能性が示唆された。

O-15 診断時の血清KL-6値は肺腺癌の予後予測因子として有用である

庄田 浩康¹・横山 彰仁¹・稲田 順也¹・大下慎一郎¹
石川 暢久¹・服部 登¹・濱田 泰伸²・河野 修興¹
¹広島大学大学院 分子内科学；²愛媛大学 医学部 第2内科

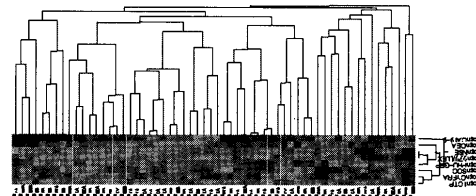
【背景】MUC1の高発現は肺癌、乳癌、膵癌など腺癌を中心とする一部の悪性腫瘍においてしばしば認められる。KL-6は間質性肺炎の血清マーカーとして使用されているが、KL-6抗体はMUC1を認識し、肺腺癌細胞の増殖を抑制する。【目的】肺腺癌診断時の血清KL-6/MUC1値を測定し、臨床病理学的意義を検討する。【対象と方法】1994年4月～2004年6月までに当科および愛媛大学第2内科を受診し、肺腺癌と診断された134症例(男性92例、女性42例)の血清KL-6/MUC1値をELISA法にて測定し、腫瘍径、リンパ節転移、遠隔転移、臨床病期および生存期間との関係について検討を行った。【結果】血清KL-6/MUC1値は腫瘍径(スピアマンの順位相関係数； $p < 0.0001$)、リンパ節転移(スピアマンの順位相関係数； $p < 0.0001$)、遠隔転移(マン・ホイットニ検定； $p < 0.0001$)臨床病期(スピアマンの順位相関係数； $p < 0.0001$)と有意な相関を示した。さらに、Cox比例ハザードモデルを用いた多変量解析にて、血清KL-6/MUC1は独立した予後予測因子であり、血清KL-6/MUC1値が高いほど予後不良であることが示された。(p=0.0076)血清KL-6/MUC1値が750U/ml以上の群では750U/ml未満の群に比べ有意に生存期間が短かった。(Log-rank test； $p < 0.0001$)臨床病期IV期のみでも血清KL-6/MUC1値が750U/ml以上の群では750U/ml未満の群に比べ有意に生存期間が短かった。(Log-rank test； $p = 0.0356$)【結論】血清KL-6/MUC1は肺腺癌における有用な予後予測因子である。

O-14 術前肺癌患者における腫瘍マーカーのプロファイリングによる組織型診断と病期分類の可能性の検討

金田浩由紀・齊藤 幸人・馬庭 知弘・南 健一郎
今村 洋二

関西医科大学 胸部心臓血管外科

目的：腫瘍マーカーは一般的に陽性例における治療経過観察に有用であるが、確定診断としての有用性は明確ではない。今回、複数の腫瘍マーカーを用いてプロファイリングを行い、組織型診断や病理病期診断の可能性を検討した。方法：2004年4月から2005年6月まで当科にて手術を施行した肺癌60例を対象に術前にCEA, CA19-9, CY-FRA, SCC, SLX, NSE, PRO-GRPを測定した。JMP version5.1(SAS)を用いてHierarchical clusteringを行い、組織型や術後病理病期との関係を検討した。結果：7つの腫瘍マーカーを用いたクラスター分析では大きく4つの群に分けられ、その一つの群では15症例中9症例がIA期であり他はII期までであった。他の3群ではより進行した病期が含まれ、これらの群に含まれるI期は予後不良である可能性が示唆された。また組織型ではCEAとSCCを用いると最もよく腺癌を扁平上皮癌から分けることが可能であった。結語：今後さらに多くの症例の集積による検討が必要であるが、腫瘍マーカーのプロファイリングによる組織型診断、病期診断の可能性が示唆された。



O-16 肺癌切除例における血清CEA測定の意義についての検討

松隈 治久・鈴木 晴子・中原 理恵
栃木県立がんセンター 呼吸器科

【目的】肺癌切除例における血清CEA測定の有用性を術前病期診断、完全切除例での予後の予測、再発の早期発見の3点について検討した。【方法・対象】1986年から2003年5月まで当センターにおいて手術をおこなった症例のうち術前にCEAが測定されていた肺癌895例を対象とした。検討1：術前治療例を除いて術前CEAと臨床病期および病理病期との関係を調査した。検討2：術前CEA値が高値を示した完全切除例298例を対象として、術前CEA値と予後との関係について調査した。CEA値は軽度： ≤ 10 、中等度： $10 < \leq 50$ 、高度： $50 <$ とした。検討3：CEA値の術後の正常化の予後への影響を調査した。検討4：follow-up中のCEAの上昇と再発との関係を調査した。【結果】検討1：術前CEA値正常例(540例)と比較して高値例(302例)では臨床病期に対して病理病期でstage upした症例が有意に多かった。20%vs27% ($p = 0.044$)CEAが10ng/mlを越す143例では35%とさらに多くなった。検討2：術前CEA値毎の5年生存率は軽度：56.3%、中等度：34.5%、高度：20.8%と高値になればなるほど不良であった。(p=0.0002)検討3：術後に正常化した症例が227例、しなかった症例が61例で、5年生存率は前者で51.3%、後者で27.0%と低下しなかった症例の予後は不良であった。(p<0.0001)特に中等度上昇例(43.6%vs21.7%)や高度上昇例(31.3%vs0%)で差が大きく、逆に正常化した症例では術前値間の差は少なくなった。検討4：正常化した223例中再発が発見される前に上昇を認めた症例が47例であった。一方再発するまで上昇しなかった症例は47例であった。【結論】術前CEA高値例は臨床病期が過小評価である割合が多く、術前値が高い程予後は不良であり、術後正常化しない症例も予後不良であった。再発症例の半数では再発前にCEAの上昇が認められた。